

课题编号：2021YFF0901404

统 计 分 析 规 范

药品临床试验有效性统计分析

Statistical Analysis of the Effectiveness for Drug Clinical
Trials

(Version 1.0)

2024-11-28 发布

目 次

目 次.....	I
前 言.....	II
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语与定义.....	1
4 一般要求.....	3
5 分析流程.....	3
6 药品临床实验有效性分析.....	4
附录 A（规范性）完美随机化临床试验场景统计方法.....	7
附录 B（规范性）随机化试验存在非依从场景统计分析方法.....	8
附录 C（规范性）随机化试验存在伴发事件下统计分析方法.....	11
附录 D（规范性）随机化试验存在结局事件缺失场景下统计分析方法.....	14
附录 E（规范性）观察性研究场景下统计分析方法.....	17
附录 F（规范性）真实世界数据存在未观测混杂场景下统计分析方法.....	19
附录 G（规范性）真实世界数据存在未观测混杂和伴发事件场景下统计分析方法.....	21
附录 H（资料性）参考资料.....	22

前 言

本规范按照 GB/T 1.1-2020 给出的规则起草。

本规范主要起草单位：北京大学、北京大学重庆大数据研究院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所。

本规范主要起草人：周晓华、尤翀、王伊、黄新霆、李洋、杨伟、向兴华、徐文源。

药品临床试验有效性统计分析

1 范围

本文件规范了临床研究中进行分析的分析流程以及分析中质量监督与控制相关要素。

本文件适用于开展临床试验申办方、药品监管机构审评中心人员、药品监管机构评价中心人员及软件系统管理人员，在整体临床开发的背景下设计、实施、分析和评估研究产品。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语与定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 场景

指临床试验中的试验设计方案或统计分析时的假定试验背景。

3.2 意向性治疗策略 Intention-to-Treat Strategy

指忽略试验中的非依从，仍然比较初始治疗分配对于结局的效应。该策略反映的是治疗分配对于结局变量的效应。

3.3 实际治疗策略 As-Treated Strategy

指按照受试者实际接受的治疗分析。

3.4 符合方案策略 Per-Protocol Strategy

指舍弃不依从的人群。即只对实际观测的处理与随机分配方案相同的亚组人群进行处理效应的估计。

3.5 主层策略 Principal Stratum Strategy

指对伴发事件采用主分层方法处理，用于估计该策略下的估计目标。该估计目标对应的人群从全人群缩小到子人群。该子人群在伴发事件上具有相同的特征。

3.6 假想策略 Hypothetical Strategy

关注倘若不发生该伴发事件的假想场景，用于估计假想场景下试验用药的“纯”疗效。在这个假想试验情景下，伴发事件的发生可能会和真实试验情景不一致。

3.7 复合策略 Composite Variable Strategy

用伴发事件和结局变量一起定义新的估计目标，该估计目标对应的新结局变量是原先结局和伴发事件的复合值。

3.8 在治策略 While on Treatment Policy

对伴发事件采用直到伴发时策略处理，用于估计该策略下的估计目标。该估计目标仅关心伴发事件发生前的结局变量。

4 一般要求

4.1 本文件的结局变量分一般结局、时间结局，结局变量是二值或连续变量时应为一般结局；结局变量是可能存在右删失的时间变量时应为时间结局。特殊标注除外。

4.2 本文件个体处理效应稳定性假设要求：不同个体潜在结果间无交互影响且干预水平对所有个体均相同。

4.3 本文件的个体处理概率应处于0和1之间。

5 分析流程

5.1 目的

依据规范化的药品临床试验有效性分析流程，提高监管人员和相关研究的科学性。

5.2 主要流程

药品临床实验有效性分析的主要流程包括：明确试验目的、初步判定应用场景、判定具体应用场景、确定统计分析方法。流程图如图1所示。

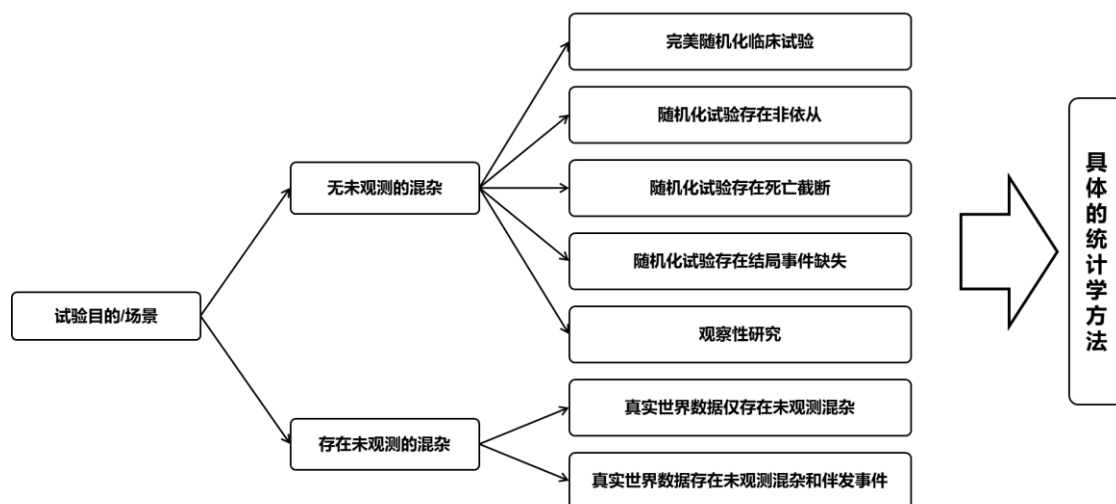


图1 药品临床试验有效性分析流程

a) 明确试验目的，并根据试验目的初步判断应用场景。

b) 应用场景为无未观测的混杂时，需根据试验目的及设计判断具体应用场景。具体应用场景包括：完美随机化临床试验、随机化试验存在非依从、随机化试验存在伴发事件、随机化试验存在结局事件缺失、观察性研究5种。

c) 应用场景为存在未观测的混杂，需根据试验目的及设计判断具体应用场景。具体应用场景包括：真实世界数据存在未观测混杂、真实世界数据存在未观测混杂和伴发事件2种。

d) 根据具体的场景分类对应到推荐的统计分析方法，依照统计方法确定估计目标，对估计目标进行估计。

6 应用场景及统计分析方法

6.1.1 无未观测的混杂

6.1.1.1 完美随机化临床试验

完全随机化的临床试验中，估计干预因果作用的统计分析方法包括但不限于以下内容：

a) 一般结局下：潜在结局变量为二值变量时，估计方法宜采用逻辑斯蒂回归；为连续变量时，估计方法宜采用线性回归。具体方法参见附录A.1。

b) 时间结局下：估计方法宜选择Cox回归。具体方法参见附录A.2。

6.1.1.2 随机化试验存在非依从

存在非依从的随机化临床试验中，估计处理的因果作用的方法应采用主层策略法。具体方法参见附录B。

6.1.1.3 随机化试验存在伴发事件

在存在伴发事件的随机化临床试验中估计处理的因果作用。

在一般结局下：

方法1：疗法策略 (Treatment Policy Strategy)，即意向性治疗策略 (Intention-to-Treat)

方法2：复合策略 (Composite Variable Strategies)

方法3：在治策略 (While on Treatment Strategies)

方法4：假想策略 (Hypothetical Strategies)

方法5：主层策略 (Principal Stratum Strategies)

方法6：基于替代变量的主层策略

在时间结局下：

方法1：疗法策略 (Treatment Policy Strategy)

方法2：复合策略 (Composite Variable Strategies)

方法3：假想策略原版 (Hypothetical Strategies (natural))

方法4：假想策略简版 (Hypothetical Strategies (removed))

方法5：在治策略 (While on Treatment Strategies)

方法6：主层策略 (Principal Stratum Strategies)

6.1.1.4 随机化试验存在结局事件缺失

存在结局缺失的随机化临床试验中的因果作用。

部分结局存在随机缺失的方法：

首先对存在缺失结局的数据进行处理，得到完整数据集，再利用针对完整数据集的方法进行药物有效性的分析。考虑的结局变量为一般结局，包括二值、定序或连续变量。

方法1：可用案例分析方法 (Available Case Method)

方法2：多重填补方法 (Multiple Imputation Method)

方法3：逆概率加权方法 (Inverse Probability Method)

方法4：双稳健方法 (Doubly Robust Method)

仅观测到代理结局的因果推断方法：

结合随机化实验数据和观察性数据使用逆概率加权的方法来估计随机化实验中的长期因果效应。考虑的结局变量是一般结局。

时间型结局存在非随机缺失的因果推断：

本方法针对事件发生时间型结局，将因果作用分为两个部分。使用治愈率模型 (incidence model)，不被治愈条件下的生存时间模型 (latency model)。

6.1.1.5 观察性研究

在观察性研究中估计处理的因果作用。

一般结局下：

方法1：回归调整

方法2：逆概率加权 (Inverse Probability Weighting) 调整

方法3：双稳健方法 (Doubly Robust) 调整

时间结局下：

方法1：逆概率加权的Kaplan-Meier估计

方法2：Cox回归模型

6.1.2 存在未观测的混杂

6.1.2.1 真实世界数据存在未观测混杂

在存在未观测混杂的观察性研究中估计处理的因果作用。考虑的结局变量为一般结局。

方法1：工具变量法

方法2：双阴性对照变量 (Double Negative Control)

6.1.2.2 真实世界数据存在未观测混杂和伴发事件

在存在伴发事件和未观测混杂的观察性研究中估计处理的因果作用。考虑的结局变量为一般结局。估计对照组上的幸存者平均因果作用 (Survivor Average Causal Effect)。

附录 A

(规范性)

完美随机化临床试验场景统计分析方法

A.1 一般结局

A.1.1 变量表示

用 Z 、 Y 、 X 表示观察到的变量， $Y(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z 为干预变量。其中， $Z = 1$ 表示干预， $Z = 0$ 表示对照。
- b) Y 为结局变量。其中，一般结局包括二值、定序或连续变量。
- c) X 为协变量，可影响处理分配或结局变量。
- d) $Y(z)$ 为潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z$ ($z = 0, 1$)的潜在结果。

A.1.2 估计目标和估计方法

- a) 估计目标应为平均因果作用：

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

- b) 估计方法包括以下两种：

——当 Y 是二值变量时，估计方法应为逻辑斯蒂回归。

——当 Y 是连续变量时，估计方法应为线性回归。

注 1：假设个体应具备处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

A.2 时间结局

A.2.1 变量表示

用 Z 、 T 、 Δ 、 X 表示观察到的变量， $T(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z 为干预变量； $Z = 1$ 表示干预， $Z = 0$ 表示对照。
- b) T 为时间变量，可能存在右删失。
- c) Δ 为删失指示， $\Delta = 1$ 表示 T 是发生事件的时间， $\Delta = 0$ 表示 T 是存在删失的时间。
- d) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。
- e) $T(z)$ 为潜在结局变量，处理 z 下的主要结局发生时间。

A.2.2 估计目标和估计方法：

- a) 估计目标应为：

$$P\{T(1) < t\} - P\{T(0) < t\}$$

- b) 估计方法应为Cox回归。

假设个体应具备处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

附录 B

(规范性)

随机化试验存在非依从场景统计分析方法

B.1 一般结局

B.1.1 变量表示

用 Z 、 D 、 Y 、 X 表示观察到的变量， $D(z)$ 、 $Y(z, D(z))$ 、 G 表示潜在结局变量，具体含义如下：

a) Z 为处理变量。其中， $Z = 1$ 表示个体原本被分配到处理， $Z = 0$ 表示个体原本被分配到对照。

b) D 为实际观察到的接受的处理变量。其中， $D = 1$ 表示个体实际接受处理， $D = 0$ 表示个体实际接受了对照。

c) Y 为结局变量。其中，一般结局包括二值或连续变量。

d) X 为协变量，可影响处理分配或结局变量。

e) 其他涉及到的潜在结局变量的表示方法如下：

—— $D(z)$ 表示处理变量的潜在实际处理情况，是一个二值变量。其中， $D(1)$ 表示被分配为接受处理所对应的实际处理情况， $D(0)$ 表示被分配为接受对照所对应的实际处理情况。

—— $Y(z, D(z))$ 表示被分配为处理 z 但是实际接受处理 $D(z)$ 的潜在结果。

—— $Y(z)$ 表示为被分配为处理 z 的潜在结果。

—— G 表示根据依从性区分的潜在人群指标。根据 z 和 $D(z)$ 的取值情况，可人群分为：依从者(complier, co)、违背者(defier, de)、总是接受治疗者(always taker, at)、总是拒绝治疗者(never taker, nt)4类，因此 $G \in \{co, de, at, nt\}$ 。

B.1.2 估计目标和估计方法

B.1.2.1 主层策略(Principal Stratum Strategy)

a) 首先利用 Z 作为工具变量，分析出人群中依从者的比例，进而估计这部分人群的处理效应。估计目标应为：

$$E\{Y(1) - Y(0) | G = co\}$$

b) 估计方法应宜采用工具变量回归(Instrumental Variables Regression)中用到的二阶段最小二乘(Two-stage Least-squares, 2SLS)估计。

注2：主层策略目标人群上的因果作用被定义为依从者平均因果作用，或局部因果作用。识别该因果作用需要排除约束、单调性等不可检验的假设，但具有因果解释，因此本文件将该策略设定为非依从场景下的默认推荐方法。主层作用估计量和意向性治疗策略估计量只相差一个常数，主层作用估计量把意向性治疗策略估计量放大，抵消了目标人群样本量的减少，二者统计显著性相同。

注3：该方法需要工具变量的 Z 的随机化， Z 和 D 的相关性，单调性假设，排他性($Y(0, d) = Y(1, d)$)。

B.1.2.2 意向性治疗策略 (Intention-to-Treat Strategy)

在一些场景下，意向性治疗策略合理。例如，当医生无法强制患者打疫苗时，可以使用意向性治疗策略，研究“医生推荐患者打疫苗”对于感染率的有效性。

该策略中不管患者的实际依从情况如何，只估计 Y 对原始随机分配的情况 Z 的处理效应，估计目标应为作用在 Y 上面的平均处理效应

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

当 Y 是二值变量时，估计方法应是逻辑斯蒂回归；

当 Y 是连续变量时，估计方法应是最小二乘法。

此方法假设个体应具备处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

B.1.2.3 实际治疗策略 (As-Treated Strategy)

需要注意，由于患者选择治疗方案可能是出于对结局的预期，所以不依从的人群可能和依从人群具有不同的特征。这种策略没有在统一的目标人群上衡量因果有效性，所以缺乏可解释性。

该策略中不管患者在随机化阶段的分配方案，只估计 Y 对实际观测到的处理情况 D 的处理效应。估计目标应为

$$E\{Y|D=1\} - E\{Y|D=0\}$$

当 Y 是二值变量时，估计方法应是逻辑斯蒂回归；

当 Y 是连续变量时，估计方法应是最小二乘估计。

B.1.2.4 符合方案策略 (Per-Protocol Strategy)

由于样本量的减少，最后推断时可能会产生保守的结局。该方案也存在潜在的偏倚：在治疗组中依从的受试者如果被分配到对照组，他可能会成为不依从者；在对照组中依从的受试者如果被分配到治疗组，他可能会成为不依从者。该方案没有考虑所有可能的依从类型，所以目标人群不明确，同样缺乏可解释性。该策略可以作为敏感性分析。

该策略中只对实际观测的处理与随机分配方案相同的亚组人群进行处理效应的估计。估计目标应为

$$E\{Y|Z=1, D=1\} - E\{Y|Z=0, D=0\}$$

当 Y 是二值变量时，估计方法应是逻辑斯蒂回归；

当 Y 是连续变量时，估计方法应是最小二乘法。

B.2 时间结局

B.2.1 变量表示

用 Z 、 D 、 T 、 Δ 、 X 表示观察到的变量， $T(z)$ 、 $T(z, D(z))$ 、 G 表示潜在结局变量，具体含义如下：

a) Z 为处理变量， $Z=1$ 表示个体原本被分配到处理组， $Z=0$ 表示个体原本被分配到对照组；

b) D 为观察到的接受的处理变量， $D=1$ 表示个体实际接受处理，反之 $D=0$ ；

c) T 为从观察开始到结局时间发生或者观察终止的时间；

d) Δ 为删失指标， $\Delta=1$ 表示观察期内发生结局事件， $\Delta=0$ 表示右删失；

e) X 为协变量，可能对处理分配或结局变量有影响。

f) 其他涉及到的潜在结局变量的表示方法如下：

—— $T(z)$ 为结局事件发生的潜在时间；

—— $T(z, D(z))$ 为被分配为处理 z 但是实际接受处理 $D(z)$ 的潜在时间；

—— G 为按照依从性区分的潜在人群指标，具体定义同前。

B.2.2 估计目标和估计方法：

B.2.2.1 意向性治疗策略

即不管患者的实际依从情况如何，只估计随机分配 Z 对结局发生时间 T 的处理效应。估计目标应为

$$P\{T(1) < t\} - P\{T(0) < t\}$$

应假设 Z 是随机化的，个体处理效应稳定性。

B.2.2.2 实际治疗策略

即不管患者原始的分配方案，只估计实际观察到的处理 D 对结局发生时间 T 的处理效应。估计目标应为

$$P\{T < t|D=1\} - P\{T < t|D=0\}$$

该方法可能缺乏因果解释。

B.2.2.3 符合方案策略

即只对实际观测的处理与随机分配方案相同的亚人群进行处理效应的估计。估计目标应为

$$P\{T < t|D=1, Z=1\} - P\{T < t|D=0, Z=0\}$$

该方法可能缺乏因果解释。

B.2.2.4 主层策略

首先利用 Z 作为工具变量，分析出人群中依从者的比例，进而估计这部分人群的处理效应。估计目标应为

$$P\{T(1) < t|G = co\} - P\{T(0) < t|G = co\}$$

该方法需要工具变量的 Z 的随机化， Z 和 D 的相关性，单调性假设，排他性 ($T(0, d) = T(1, d)$)。

附录 C

(规范性)

随机化试验存在伴发事件场景下统计分析方法

C.1 一般结局

C.1.1 变量表示

用 Z 、 S 、 Y 、 X 表示观察到的变量， $S(z)$ 、 $Y(z)$ 、 $Y(z,s)$ 表示潜在结果变量， V 表示针对“替代变量的主层策略”方法增加的变量，具体含义如下：

- a) Z 为处理变量； $Z = 1$ 表示个体原本被分配到处方， $Z = 0$ 表示个体原本被分配到对照；
- b) S 为伴发事件变量； $S = 1$ 表示无中间事件发生， $S = 0$ 表示有中间事件发生；
- c) Y 为结局变量；一般结局,包括二值或连续变量；
- d) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。
- e) 其他涉及到的潜在结局变量的表示方法如下：
 - $S(z)$ 为处理 z 下的中间事件（伴发事件）潜在发生情况。
 - $Y(z)$ 为感兴趣的潜在主要结局。当 $S(z) = 0$ 时， $Y(z)$ 没有定义。
 - $Y(z,s)$ 为处理变量取 $Z = z$ ，伴发事件变量取 $S = s$ 时主要结局的潜在结果。
- f) V 为替代变量，对中间事件潜在发生情况有预测作用，但不会直接影响主要结局。

C.1.2 估计目标和估计方法：

C.1.2.1 疗法策略 (Treatment Policy Strategy)

疗法策略即意向性治疗策略 (Intention-to-Treat)，评估处理方案分配对于观察到的结局的因果作用，估计目标应为

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

可用 $E\{Y|Z = 1\} - E\{Y|Z = 0\}$ 识别。

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求 $\{Y(1), Y(0)\}$ 有定义。

C.1.2.2 复合策略 (Composite Variable Strategies)

复合策略将中间事件与主要结局组合成单一结局变量。两类常见的复合形式，一类是终点无疾病进展生存期 (progression free survival)，常见于肿瘤研究；另一类是质量调整生命年 (quality adjusted life years)，常见于生活质量相关研究。如果发生了中间事件，则定义 $Y'(z) = 0$ ，如果未发生中间事件，则定义 $Y'(z) = Y(z)$ ，然后评估处理变量对该单一结局的因果作用，估计目标应为

$$E\{Y'(1) - Y'(0)\}$$

当 $Y(z)$ 是二值变量，1表示治疗有效，0表示治疗无效时，该策略认为在有伴发事件个体上无疗效。

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

C.1.2.3 在治策略 (While on Treatment Strategies)

在治策略的本意是采用中间事件发生前的主要结局值作为最终主要结局值。值得注意的是，仅当治疗组和安慰剂组之间的观测时长不存在显著差异，或者其显著差异被认定对效用评价无影响时，该策略才具有实际意义。如果发生了中间事件 $S(z) = 0$ ，则定义 $Y(z) = 1$ ，如果未发生中间事件，则定义 $Y'(z) = Y(z)$ ，然后评估处理变量对该结局的因果作用，估计目标应为

$$E\{Y'(1) - Y'(0)\}$$

当 $Y(z)$ 是二值变量，1表示治疗有效，0表示治疗无效时，该策略认为在有伴发事件个体上有疗效。

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

C.1.2.4 假想策略 (Hypothetical Strategies)

假想策略假想一个情景，在该情景中，中间事件可以被控制，所有个体都不会发生中间事件，进而评估在该情景中处理变量对主要结局的因果作用。该策略的估计目标应为

$$E\{Y(1,1) - Y(0,1)\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求序贯可忽略性。

C.1.2.5 主层策略 (Principal Stratum Strategies)

主层策略限制目标人群为无论是否接受处理都不会发生中间事件的个体，即 $S(1) = S(0) = 1$ ，然后评估该主层上处理变量对主要结局的因果作用；估计目标应为

$$E\{Y(1) - Y(0)|S(1) = S(0) = 1\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求主层可忽略性和单调性。

C.1.2.6 基于替代变量的主层策略

在主层可忽略性不成立的情况系，即 $E\{Y(1)|S(1) = S(0) = 1\} \neq E\{Y(1)|S(1) > S(0)\}$ ，不同主层的潜在主要结局均值不同。需要寻找与 $\{S(1), S(0)\}$ 直接相关，但与 $\{Y(1), Y(0)\}$ 不相关的基线变量，估计主层 $S(1) = S(0) = 1$ 上处理变量对主要结局的因果作用，估计目标应为

$$E\{Y(1) - Y(0)|S(1) = S(0) = 1\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求单调性，以及替代变量的相关性和排他性。

C.2 时间结局

C.2.1 变量表示

用 Z 、 T 、 Δ 、 X 表示观察到的变量，用 $T(z)$ 、 $S(z)$ 表示潜在结果变量，具体含义如下：

- a) Z 为处理变量， $Z = 1$ 表示个体分配到处理组， $Z = 0$ 表示个体被分配到对照组。
- b) T ：观察到的可能存在右删失的结局时间。
- c) Δ ：删失指标， $\Delta = 1$ 表示 T 是发生结局事件的时间， $\Delta = 0$ 表示 T 是删失的时间， $\Delta = 2$ 表示 T 是中间事件的时间。
- d) X ：协变量，可能对处理分配或结局变量有影响。
- e) $T(z)$ ：处理 z 下的主要结局发生时间。
- f) $S(z)$ ：处理 z 下的中间事件发生时间。

C.2.2 估计目标和估计方法：

C.2.2.1 疗法策略 (Treatment Policy Strategy)

疗法策略即意向性治疗策略 (Intention-to-Treat)，评估处理方案分配对于观察到的结局的因果作用，估计目标应为

$$P\{T(1) < t\} - P\{T(0) < t\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

C.2.2.2 复合策略 (Composite Variable Strategies)

复合策略将中间事件与主要结局组合成单一结局变量。如果在主要结局发生前的 r 时刻发生了中间事件，则定义 $T'(z) = r$ ；如果在主要结局前未发生中间事件，则定义 $T'(z) = T(z)$ ，然后评估处理变量对该单一结局的因果作用，估计目标应为

$$P\{T'(1) < t\} - P\{T'(0) < t\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

C.2.2.3 假想策略原版 (Hypothetical Strategies (natural))

假想一个情景，伴发事件的危险率函数在处理组和对照组中相同，被控制在原对照组中的水平，而主要结局的危险率函数保持与原状态相同。在这样假想的危险率函数下，主要结局时间为 $T'(z)$ ，然后评估处理变量对该单一结局的因果作用，估计目标应为

$$P\{T'(1) < t\} - P\{T'(0) < t\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求序贯可忽略性。

C.2.2.4 假想策略简版 (Hypothetical Strategies(removed))

假想一个情景，伴发事件的危险率函数在处理组和对照组中都为0，而主要结局的危险率函数保持与原状态相同。在这样假想的危险率函数下，主要结局时间为 $T'(z)$ ，然后评估处理变量对该单一结局的因果作用，估计目标应为

$$P\{T'(1) < t\} - P\{T'(0) < t\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求序贯可忽略性。

C.2.2.5 在治策略 (While on Treatment Strategies)

在治策略采用伴发事件发生前的主要结局值作为最终主要结局值，如果发生伴发事件时尚未发生主要结局，则认为 $T(z) = \infty$ ，然后评估处理变量对该结局的因果作用，估计目标应为

$$P\{T(1) < t\} - P\{T(0) < t\}$$

当 $Y(z)$ 是二值变量，1表示治疗有效，0表示治疗无效时，该策略认为在有伴发事件个体上有疗效。

此方法假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性。

C.2.2.6 主层策略 (Principal Stratum Strategies)

主层策略把目标人群限制在无论接受处理或对照都不会发生伴发事件的人群上，记为 LL主层。估计目标应为

$$P\{T(1) < t|LL\} - P\{T(0) < t|LL\}$$

此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，非混淆性；并且要求主层可忽略性和单调性。

附录 D

(规范性)

随机化试验存在结局事件缺失场景下统计分析方法

D.1 部分结局存在随机缺失

首先对存在缺失结局的数据进行处理，得到完整数据集，再利用针对完整数据集的方法进行药物有效性的分析。考虑的结局变量为一般结局，包括二值、定序或连续变量：

D.1.1 变量表示

用 Z 、 Y 、 X 表示观察到的变量， $Y(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z 为处理变量； $Z = 1$ 表示处理， $Z = 0$ 表示对照；
- b) Y 为结局变量；一般结局，包括二值、定序或连续变量；
- c) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。
- d) $Y(z)$ 为潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z (z = 0, 1)$ 的潜在结果。

D.1.2 估计目标和估计方法

考察的因果作用参数为药品有效性的平均因果作用，估计目标应为：

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

D.1.2.1 可用案例分析方法 (Available Case Method)

忽略存在缺失的数据，只使用存在完整结局的数据进行药物有效性的分析。

D.1.2.2 多重填补方法 (Multiple Imputation Method)

对于待分析的含缺失结局的数据独立填补 M 次，共生成 M 份完整数据，对 M 份数据分别运用针对完整数据集的分析得到 M 个估计量，并用Rubin组合规则将结果合并，进而得到药物的有效性分析。

D.1.2.3 逆概率加权方法 (Inverse Probability Method)

依据个体选择进入未缺失的概率来逆加权至未缺失结局数据中，从而得到估计的原总体数据，再运用针对完整数据集的方法进行分析。

D.1.2.4 双稳健方法 (Doubly Robust Method)

在逆概率加权方法的基础上引入结果回归模型，只要处理缺失概率模型或结果回归模型之一正确，平均因果作用估计结果就正确。

D.2 仅观测到代理结局的因果推断

结合随机化实验数据和观察性数据来估计随机化实验中的长期因果效应。随机化临床试验往往样本量小且持续时间短。然而对于慢性疾病，其结局变量往往需要较长时间才能观察到，而这在随机临床试验中很难实现。此前对于慢性疾病的药物疗效评估，研究者通常找到长期结局的代理指标，然后去评估药物对于代理指标的效果，以此来代替药物的长期疗效。然而对于代理指标的因果作用并不能够完全代表药物对于长期结局的影响，也即长期因果效应。考虑的结局变量为一般结局。

D.2.1 变量表示

用 Z 、 S 、 Y 、 X 表示观察到的变量， $Y(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z ：处理变量； $Z = 1$ 表示处理， $Z = 0$ 表示对照；
- b) S ：替代变量；一般结局，包括二值或连续变量；
- c) Y ：结局变量；一般结局，包括二值或连续变量；
- d) X ：协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。
- e) $Y(z)$ ：潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z (z = 0, 1)$ 的潜在结果。

D.2.2 估计目标和估计方法

估计目标应为平均因果作用，定义为：

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

使用逆概率加权的方法来估计长期因果作用。估计公式如下：

$$\tilde{\tau}_{ipw} = \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^{n_1} \left\{ \frac{T_i \cdot h(X_i, S_i, T_i; \hat{\kappa})}{e(X_i; \hat{\gamma})} - \frac{(1 - T_i) \cdot h(X_i, S_i, T_i; \hat{\kappa})}{e(X_i; \hat{\gamma})} \right\}$$

其中 $e(X_i; \hat{\gamma})$ 为随机化试验数据中估计的倾向性得分， $h(X_i, S_i, T_i; \hat{\kappa}) = h(X, S, T) = E[Y|X, S, T, G = 1]$ 为估计的回归函数。

D.3 时间型结局存在非随机缺失的因果推断

以事件发生时间为结局，如果个体被治愈，则事件发生时间为无限大，记录为删失。本方法针对事件发生时间型结局，将因果作用分为两个部分进行研究：处理变量对治愈率的因果作用，以及不被治愈组内对生存时间的因果作用。考虑结局变量为时间结局。

D.3.1 变量表示

设 Z 为处理变量， $B(z)$ 为治疗方案 z 下的潜在治愈状态， $B(z) = 1$ 表示不被治愈， $B(z) = 0$ 表示被治愈。当 $B(z) = 1$ ，用 $T(z)$ 表示事件发生时间。存在随机删失，被不至于的个体一定被删失。总体人群由四部分组成：

UU ，不被治愈组， $B(1) = B(0) = 1$ ；

UC ，治疗有害组， $B(1) = 1, B(0) = 0$ ；

CU ，治疗有益组， $B(1) = 0, B(0) = 1$ ；

CC ，治愈组， $B(1) = B(0) = 0$ 。

在实践中，研究者首先希望知道哪种治疗方案的治愈率更高，如果两种治疗方案都无法治愈患者，则希望知道哪种治疗方案能延长生存时间。因果作用包含两部分，一是治愈率的差异，即

$$P(B(1) = 0) - P(B(0) = 0)$$

二是不被治愈组内的生存函数差异，即

$$P(T(1) > t|UU) - P(T(0) > t|UU)$$

本方法涉及两个模型：治愈率模型 (incidence model)，不被治愈条件下的生存时间模型 (latency model)。用 Z 、 T 、 Δ 、 X 、 V 、 W 符号表示观察到的变量：

- a) Z 为处理变量，如治疗方案。
- b) T 为事件发生时间（事件或删失）。
- c) Δ 为删失指标，1表示事件，0表示删失。
- d) X 为同时存在于治愈率模型和生存时间模型中的协变量。
- e) V 为仅存在于治愈率模型中的协变量。
- f) W 为仅存在于生存时间模型中的协变量。

本方法需要可忽略性，随机删失，正性，主层可忽略性。默认单调性($\rho = 1$)，在每一协变量层内， UC 或 CU 只能存在其中之一，因此 UC 和 CU 的相关性为1。在敏感性分析中， $\rho = 0$ 表示两种治疗方案下的潜在治愈状态相互独立，表现为 UC 和 CU 的相关性为0。敏感性参数可在0和1内变化，值越大表示相关性越强。

D.3.2 估计目标和估计方法

(1) 估计目标

在整体人群中，每种治愈类型的比例，以及不被治愈组内的生存函数。

(2) 估计方法

对于给定的协变量 (X, V, W) ，预测这一协变量层内每种治愈类型的比例，以及不被治愈组内的生存函数。

附录 E

(规范性)

观察性研究场景下统计分析方法

观察性研究不同于随机化试验，其分配机制是未知的函数形式。

E.1 一般结局

E.1.1 变量表示

用 Z 、 Y 、 X 符号表示观察到的变量，用 $Y(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z 为处理变量； $Z = 1$ 表示个体原本被分配到处理， $Z = 0$ 表示个体原本被分配到对照；
 - b) Y 为结局变量；一般结局,包括二值或连续变量；
 - c) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。
- 其他涉及到的符号：
- d) $Y(z)$ 为潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z (z = 0, 1)$ 的潜在结果。

E.1.2 估计目标和估计方法

估计目标均应为平均因果作用：

$$E\{Y(1) - Y(0)\}$$

提供以下三种估计方法，对协变量进行调整，实现估计目标：

E.1.2.1 回归调整

本方案采用 Y 对 Z 和 X 中的各协变量作回归，再将 $Y(1)$ 和 $Y(0)$ 的估计值相减，得到平均因果作用的估计量。其中，连续值的 Y 采用线性回归，二值的 Y 采用逻辑斯蒂回归。为一致地估计平均因果作用，回归模型需要被正确指定。

E.1.2.2 逆概率加权 (Inverse Probability Weighting) 调整

本方案采用倾向得分 (Propensity Score) $e(X) = P(Z = 1|X)$ 的估计 $\hat{e}(X)$ 的逆进行加权，得到平均因果作用的估计量。

E.1.2.3 双稳健方法 (Doubly Robust) 调整

本方案综合倾向得分和回归，得到平均因果作用的估计量。“双稳健”意味着只需其中一种模型正确，本估计量就是一致的。其中倾向得分的估计可使用：

1. 逻辑斯蒂回归

即直接作 Z 对 X 的逻辑斯蒂回归来估计 $e(X)$ 。

2. Imbens and Rubin方法

首先进行协变量选择。依次考虑一次、二次的项，在其中分别保留一些预先指定的协变量，并经由LR检验确定其他协变量，其中LR统计量的阈值分别为 C_L 和 C_Q 。得到协变量后再使用Logistics回归估计倾向得分，裁剪掉倾向得分过大或过小的观察，再构建倾向得分分层，直到每个可再分的层中的 X 足够平衡，其中检验平衡的t检验的阈值为 t_{max} ，可分的层最少各组人数为 N_{min} 。最后计算最终的倾向得分和权重。

此外，标准差的估计可使用：

- 1. Robust sandwich方差估计量：速度快，但保守。
- 2. Bootstrap方法：通过重采样估计标准差，速度较慢。

E.2 时间结局

E.2.1 变量表示

用 Z 、 T 、 Δ 、 X 表示观察到的变量，用 $S_z(t)$ 表示潜在结局变量

- a) Z 为处理变量， $Z = 1$ 表示个体分配到处理组， $Z = 0$ 表示个体被分配到对照组；
- b) T 为观察到的可能存在右删失的结局时间；

c) Δ 为删失指标, $\Delta = 1$ 表示 T 是发生结局事件的时间, $\Delta = 0$ 表示 T 是删失的时间, $\Delta = 2$ 表示 T 是中间事件的时间;

d) X 为协变量, 可能对处理分配或结局变量有影响。

e) 潜在结局变量 $S_z(t)$ 表示个体分别对应 $Z = z (z = 0,1)$ 的生存曲线

E.2.2 估计目标和估计方法

估计目标应为累计发生率函数的差异

$$P\{T(1) < t\} - P\{T(0) < t\}$$

E.2.2.1 逆概率加权的Kaplan-Meier估计

先使用逻辑回归估计倾向得分, 再用其确定权重并加权, 得到累计发生率函数的调整的Kaplan-Meier估计。

E.2.2.2 Cox回归模型

拟合Cox回归模型, 分别计算累计发生率函数的估计。

附录 F

(规范性)

真实世界数据存在未观测混杂场景下统计分析方法

在真实世界的研究中，受限于研究条件，我们不能收集到所有试验相关的混杂变量。因此，当存在未观测混杂变量 U 时，非混淆性假设并不成立，不能得到平均处理效应的一致估计。此时需要去除未观测到的混杂因素带来的偏倚，得到 $ATE=E\{Y(1)-Y(0)\}$ 的一致估计量。

F.1 变量表示

用 Z 、 Y 、 X 表示观察到的变量，具体含义如下：

a) Z 为处理变量； $Z = 1$ 表示个体原本被分配到处理， $Z = 0$ 表示个体原本被分配到对照；

b) Y 为结局变量；一般结局,包括二值或连续变量；

c) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响。

针对工具变量法 (Instrument Variables Method)，追加定义下述变量

d) A 为工具变量

e) 针对阴性对照法 (Negative Control Method)，追加定义下述变量

—— V 为阴性处理变量 (treatment-inducing proxy variable, negative control exposure)；

—— W 为阴性结局变量 (outcome-inducing proxy variable, negative control outcome)，因为 W 发生在处理后，所以 W 可以被写为潜在结果 $W(z, v)$ 。

f) 其他涉及到的潜在结局变量，具体含义如下：

—— $Y(z)$ 为潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z$ 的潜在结果

—— $Y(z, v)$ 为潜在结局变量，表示个体分别对应 $Z = z, V = v$ 的潜在结果

F.2 估计目标和估计方法

F.2.1 工具变量法

工具变量 A 是指与处理变量 Z 有因果关系但是和未观测混杂 U 和潜在结果 $Y(x)$ 没有因果关联的变量，这里的 X 为观测到的协变量（可能对处理分配或结局变量有影响）。

使用该方法需要满足的基本假设有：

1. 相关性 (Relevance): $E\{Z(1) - Z(0)\} \neq 0$
2. 随机性 (Randomization): $A \perp (Z(a), Y(a, x)): a, x = 0, 1$
3. 排他性 (Exclusion restriction): $Y(a, z) = Y(z)$
4. 单调性 (Monotonicity): $Z(1) > Z(0)$

在工具变量的假设下，估计目标为局部平均处理效应 (Local average treatment effect, LATE)，即依从者处理效应。估计目标为：

$$LATE = E\{Y(1) - Y(0) | Z(1) > Z(0)\}$$

当满足同质性假设时，这种方法可以识别出全人群的平均处理效应，估计目标应为

$$ATE = E\{Y(1) - Y(0)\}$$

F.2.2 双阴性对照变量 (Double Negative Control)

双阴性对照变量方法是指用阴性对照暴露变量(treatment-inducing proxy variable, negative control exposure, V)和阴性对照结局变量(outcome-inducing proxy variable, negative control outcome, W)分析 Z 对 Y 的平均处理效应。因为 W 发生在处理后，所以 W 可以被写为潜在结果 $W(z, v)$ 。

该方法需要满足的如下基本假设有：

1. $(Y(z, v), W(z, v)) \perp (Z, V) | U, X$

2. 连接函数 (Confounding Bridge Function)：存在 $h(x, w)$ 是积分方程 $E(Y|z, v, x) = \sum w h(z, x, w) f(w|z, x, v)$ 的解

3. 完备性假设 (Completeness): $E\{g(U)|z, v, x\} = 0$ 当且仅当 $g(U) = 0$, 也即要求 U 的变异能够充分被 V 和 W 捕捉。

估计目标为:

$$ATE = E\{Y(1) - Y(0)\}$$

附录 G

(规范性)

真实世界数据存在未观测混杂和伴发事件场景下方法

G.1 变量表示

用 Z 、 S 、 Y 、 X 、 V 表示观察到的变量，用 $S(z)$ 、 $Y(z)$ 表示潜在结局变量，具体含义如下：

- a) Z 为处理变量； $Z = 1$ 表示个体原本被分配到处理， $Z = 0$ 表示个体原本被分配到对照
- b) S 为伴发事件变量； $S = 1$ 表示未被中间事件所截断， $S = 0$ 表示死被中间事件所截断
- c) Y 为结局变量；一般结局，包括二值或连续变量
- d) X 为协变量；可能对处理分配或结局变量有影响
- e) V 为替代变量；对中间事件潜在发生情况有预测作用，但不会直接影响主要结局
- f) 其他涉及到潜在结局变量表示方法如下：
 - $S(z)$ 为处理 z 下的中间事件潜在发生情况
 - $Y(z)$ 为感兴趣的潜在主要结局。当 $S(z) = 0$ 时， $Y(z)$ 没有定义

G.2 估计目标和估计方法

本方法考察的因果作用参数应为对照组上的幸存者平均因果作用 (Survivor Average Causal Effect)

$$E[Y(1) - Y(0)|S(1) = S(0) = 1, Z = 0]$$

其中，目标人群为对照组上的幸存者 $\{S(1) = S(0) = 1, Z = 0\}$ ，即无论是否接受处理都不会被伴发事件所截断的个体，在单调性假设下，也就是对照组上的存活者。

寻找与 $S(0)$ 直接相关、但与 $\{Y(1), Y(0)\}$ 不相关的基线变量。此方法应假设个体处理效应稳定性，概率规范性，潜在可忽略性 (在幸存者中满足无混淆性)；并且要求单调性，以及替代变量的相关性和排他性。

附录 H

(资料性)
参考资料

H.1

GB/T 1.1-2020 (所有部分)